

Hépatites virales B et C

Les traitements ont progressé

Patrick Marcellin*

Les infections dues au virus de l'hépatite B (VHB) et au virus de l'hépatite C (VHC) sont parmi les infections virales les plus fréquentes chez l'homme, et représentent un problème majeur de santé publique dans le monde.^{1,2} Un tiers environ de la population mondiale a des signes sérologiques d'une infection passée ou présente par le VHB et 350 millions de personnes souffrent d'infection chronique. Environ 3 % de la population mondiale, soit 170 millions de personnes, ont une infection chronique par le VHC.^{1, 2} Les hépatites chroniques dues au VHB ou au VHC sont les principales causes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire qui sont responsables d'un taux élevé de morbidité et de mortalité. L'insuffisance hépatique terminale due au VHB ou au VHC et le carcinome hépatocellulaire sont devenus la principale cause de transplantation hépatique. Au cours des dernières années, la connaissance de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et le VHC s'est considérablement améliorée et les traitements aussi ont progressé. Les nouveaux médicaments et les nouvelles stratégies thérapeutiques actuellement en cours d'évaluation pourraient encore améliorer leur efficacité dans un avenir proche.

La prévention est une priorité majeure de santé publique, la vaccination contre l'hépatite B doit rapidement redevenir universelle en France, et les mesures de prévention primaire et de dépistage dans les populations à haut risque mieux appliquées pour le VHC.



HÉPATITE B

L'insuffisance hépatique terminale et le carcinome hépatocellulaire dus au VHB sont responsables de plus d'un million de décès par an et représentent actuellement 5 à 10 % des cas de transplantation hépatique.^{3, 4, 5} Le carcinome hépatocellulaire est l'un des cancers les plus courants dans le monde et le VHB est responsable d'au moins 75 % de ces cas de cancer. La disponibilité de vaccins sûrs et efficaces a permis la mise en œuvre de vastes programmes d'immunisation qui

ont abouti à la réduction de l'impact des maladies du foie dues au VHB, avec des bénéfices déjà sensibles en termes de prévention de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

En France, l'épidémiologie de l'hépatite chronique B a changé, et les malades atteints d'hépatite B Ag HBe négative sont aujourd'hui majoritaires.^{6,7}

* Service d'hépatologie et Inserm U481, hôpital Beaujon, 92110 Clichy. Courriel : patrick.marcellin@bjn.ap-hop-paris.fr

Quatre médicaments disponibles

Quatre médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique B : l'interféron α standard, l'interféron α pégylé, la lamivudine et l'adéfovir dipivoxil.

L'interféron α standard induit une réponse prolongée chez une minorité de malades (10 à 30 %) et sa tolérance, souvent médiocre, limite la durée du traitement.^{1,8} L'interféron α -2a pégylé, qui vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché, est plus efficace (35 % de réponse prolongée) et d'utilisation plus commode (une injection par semaine).⁹ Les analogues nucléosidiques (lamivudine) et nucléotidiques (adéfovir dipivoxil) ont l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale avec une tolérance excellente. La lamivudine, administrée pendant 12 mois, induit une réponse prolongée chez environ 20 % des malades Ag HBe positifs et 5 % des malades Ag HBe négatifs. Le traitement au long cours augmente le taux de réponse prolongée, mais son efficacité est limitée par un taux élevé de résistance (50 % à 3 ans). L'adéfovir dipivoxil, administré pendant 12 mois, induit une réponse prolongée chez 12 % des malades Ag HBe positifs.¹⁰ L'adéfovir a une efficacité antivirale similaire chez les malades Ag HBe négatifs.¹¹ L'incidence de la résistance à l'adéfovir est faible (6 % à 3 ans).

Plusieurs analogues nucléosidiques, avec des profils de toxicité favorables et un effet antiviral plus puissant sur le VHB, sont actuellement à différents stades de développement clinique. Les résultats des essais de phase III de l'entécavir confirment son efficacité et sa bonne tolérance, avec une autorisation de mise sur le marché prochaine. Ceux de l'emtricitabine (FTC) ne semblent pas supérieurs à ceux obtenus avec la lamivudine. Les résultats des études de phase II de la telbivudine et de la clévidine sont prometteurs. On peut toutefois s'attendre à ce que leur utilisation en monothérapie ne puisse pas induire un taux élevé de réponse prolongée et qu'un traitement au long cours ou une association thérapeutique soit nécessaire pour améliorer l'efficacité du traitement et (ou) réduire l'apparition de résistances au traitement.

HÉPATITE C

En France, la prévalence des adultes séropositifs pour le VHC est estimée entre 1,1 et 1,2 %, dont 80 % sont virémiques. On estime donc entre 400 000 et 500 000 le nombre de sujets souffrant d'infection chronique par le VHC.¹² La prévalence varie sensiblement selon la population : 60 % chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, 25 % chez les détenus, 25 % chez les malades séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [25 000 à 30 000 sujets ont une co-infection VHC/VIH].

Au cours des dernières années, l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHC a été mieux comprise.

La progression de la fibrose détermine le pronostic final et ainsi le besoin et l'urgence du traitement. La biopsie du foie demeure l'examen de référence pour évaluer la fibrose. La vitesse à laquelle la fibrose progresse est très variable d'un malade à l'autre. Les principaux facteurs connus pour être associés à la progression de la fibrose sont un âge plus avancé au moment de l'infection, le sexe masculin et la consommation d'alcool.¹³ La charge virale et le génotype ne semblent pas influencer la vitesse de progression. La progression de la fibrose est plus rapide chez les malades immunodéprimés, en particulier chez les patients co-infectés par le VIH.¹⁴ L'importance de la stéatose hépatique, de l'obésité et du diabète a récemment été reconnue et des études sont en cours afin de comprendre la relation entre les troubles métaboliques, la répllication du VHC et la stéatose hépatique d'une part, et la progression de la fibrose d'autre part.¹³

L'association interféron pégylé et ribavirine

Des progrès spectaculaires ont été réalisés concernant l'efficacité des traitements, avec l'association de l'interféron pégylé et de la ribavirine, qui est aujourd'hui le traitement de référence.¹⁵ Une réponse virologique prolongée est observée chez 50 à 60 % des malades.¹⁶⁻¹⁸ L'absence d'ARN VHC détectable 6 mois après le traitement, définissant la réponse virologique prolongée, peut aujourd'hui être considérée comme la guérison de l'infection par le VHC puisque des études de suivi à long terme ont montré que 97 à 100 % des malades conservent un ARN VHC sérique indétectable.¹⁹ Par ailleurs, certaines études ont montré que l'ARN VHC n'est plus détectable dans le foie des répondeurs virologiques prolongés jusqu'à plusieurs années après le traitement.

Chez les non-répondeurs à la bithérapie pégylée actuelle, le concept de traitement d'entretien a été développé ces dernières années. De nombreuses études suggèrent que le traitement au long cours de ces malades peut diminuer partiellement la charge virale et les taux sériques d'ALAT (alanine aminotransférase), avec une amélioration des lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques associée à une stabilisation, voire une régression de la fibrose qui pourrait diminuer le risque de développer une cirrhose et ses complications, en particulier le carcinome hépatocellulaire.¹⁵

Les autres voies de recherche thérapeutique

De nombreux médicaments dotés de mécanismes d'action différents sont actuellement en cours d'étude.²⁰ Les inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPD), qui ont potentiellement des mécanismes d'action du type de celui de la ribavirine, sont intéressants. Certains d'entre eux, comme le mycophénolate mofétil et la lévovirine, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. D'autres inhibiteurs de l'IMPD comme le mérémapodib ou la vira-midine sont en cours d'évaluation. Les approches plus

novatrices, comme les nucléotides anti-sens ou les ribozymes, sont limitées par les difficultés à atteindre les cellules cibles (hépatocytes).

De fait, les anti-enzymes semblent être la stratégie la plus prometteuse. Au cours des dernières années, la structure des enzymes du VHC a été élucidée afin de produire des inhibiteurs enzymatiques spécifiques.²⁰ Toutes les enzymes du VHC (NS2-3 et NS3-4A protéases, NS3 hélicase et NS5B RdRp) sont essentielles à la réplication du VHC et sont donc des cibles potentielles pour la mise au point de médicaments. L'absence d'un système de culture cellulaire permettant la réplication complète du VHC et de modèles animaux adéquats a limité la connaissance du cycle de réplication du VHC et la recherche de molécules antivirales. Le développement récent de réplicons sub-génomiques de l'ARN VHC capables de se répliquer dans la lignée cellulaire d'hépatome humain, Huh 7, constitue une avancée importante. Un inhibiteur de la NS3 protéase (BILN 2061) a récemment fait la preuve de sa capacité à inhiber l'activité de la NS3 protéase dans le modèle cellulaire de réplicon sub-génomique du VHC. D'autres inhibiteurs enzymatiques (anti-protéase et anti-polymérase) sont à un stade préliminaire d'étude clinique.

CONCLUSION

Les maladies hépatiques dues au VHB et au VHC sont un problème majeur de santé publique. Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été faits dans la connaissance de l'épidémiologie, de l'histoire naturelle, des facteurs influençant l'évolution de la maladie hépatique et surtout de l'efficacité du traitement.^{1, 21} Mais des efforts importants sont encore nécessaires pour permettre un diagnostic précoce afin d'améliorer la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique B ou C. Au stade de cirrhose, les mesures de dépistage et de traitement symptomatique des complications restent essentielles pour améliorer la durée et la qualité de la vie, et pouvoir espérer faire bénéficier les malades les plus graves, dans de bonnes conditions, de la transplantation hépatique et (ou) de nouveaux traitements.

La compréhension des mécanismes de résistance au traitement et le développement de nouveaux médicaments plus puissants et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont les défis à relever pour diminuer la morbidité et la mortalité liées aux hépatites chroniques virales. ■

RÉFÉRENCES

- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003 ; 39 : S3-S25.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S3-S20.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004 ; 39 : 857-61.
- Liaw Y-F, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 18 : 239-45.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM *et al*. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 421-30.
- Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol* 1994 ; 20 : 636-40.
- Brunetto MR, Oliveri F, Coco B *et al*. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 263-70.
- Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003 ; 38 : S90-S103.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P *et al*. for the pegasys HBeAG-negative CHB Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and two in combination in patients with HBeAG-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1206-7.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG *et al*. for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 808-16.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ *et al*. for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 800-7.
- Conférence de Consensus : traitement de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : B303-B311.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S47-S56.
- Di Martino V, Rufat P, Boyer N *et al*. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001 ; 34 : 1193-9.
- Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut* 2003 ; 52 : 1784-7.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al*. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with IFN-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 975-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR *et al*. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 346-55.
- Marcellin P, Boyer N, Gervais A *et al*. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 875-81.
- Lamarre D, Anderson PC, Bailey M *et al*. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003 ; 426 : 186-9.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 956-61.